

ЛИТЕРАТУРА

1. Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем: Рук. для практикующих врачей / А.А. Кубанова, В.И. Кисина, Л.А. Блатун, А.М. Вавилов и др.; под общ. ред. А.А. Кубановой, В.И. Кисиной. – М.: Литтерра, 2005. – С. 48-52.
2. Korting H.C. Dermatotherapie: ein Leit-faden. – Berlin: Springer, 1995. – S. 45-57.
3. Бутов Ю.С., Родина Ю.А. Наружные кортикостероиды в терапии аллергодерматозов// Рецепт. – 2005. – Приложение. – С. 2-8.
4. Dermatologie und Venerologie/ Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C., Landthaler M. – Heidelberg: Springer, 2005. – S. 1452-1454.
5. Ревякина В.А., Шахтмейстер И.Я., Вознесенская Н.И. Местная кортикостероидная терапия аллергических заболеваний у детей. – М.: «Информатик», 1999. – 23 с.
6. Чурюканов В.В., Белоусова Т.А., Горякина М.В. Топические глюкокортикостероиды в дерматологии: представление о механизме действия, соотношение эффективности и безопасности// Клиническая дерматология и венерология. – 2004. - № 3. – С. 106-110.
7. Красносельских Т.В., Михеев Г.Н. Основы наружной терапии болезней кожи/ Серия «Библиотека врача-дерматовенеролога». – Выпуск 2/ Под ред. Е.В. Соколовского. – СПб.: СО-ТИС, 1999. – С. 3-152.
8. Самгин М.А., Монахов С.А. Итоги и перспективы применения топических кортикостероидов фармазавода Ельфа А.О.// Рецепт. – 2005. – Приложение. – С. 9-16.
9. Самгин М.А., Севидова Л.Ю. Эффективность латикорта при стероидчувствительных дерматозах// Российский журнал кожных и венерических болезней. – 1998. - № 1. – С. 37-38.
10. Современная стратегия наружной терапии при атопическом дерматите у детей/ Пособие для врачей/ М.: Между-народный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2005. – 44 с.
11. Короткий Н.Г., Таганов А.В., Тихомиров А.А. Современная наружная терапия дерматозов (с элементами физиотерапии). – Тверь: «Губернская медицина», 2001. – 528 с.
12. Суколин Г.И., Плахова К.И., Имаева Н.А., Суколина О.Г. Топические кортикостероиды в современной терапии дерматозов// Клиническая дерматология и венерология. – 2004. - № 3. – С. 95-97.

Поступила 23.06.2006 г.

М.М.Сачек

ПРОТИВОГРИППОЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

Витебский государственный
медицинский университет

Актуальность проблемы гриппа, обусловлена высокой заболеваемостью и смертностью. В статье рассмотрены этиология и особенности клинических проявлений заболевания. Представлены основные противовирусные химиопрепараты первого и второго поколений – блокаторы M_2 каналов (амантадин и римантадин) и ингибиторы нейраминидазы (занамивир и осельтамивир). Применение блокаторов M_2 каналов ограничено узким спектром действия – активны только против вирусов типа А и быстрым ростом резистентности. Ингибиторы нейраминидазы эффективны как для лечения, так и для профилактики гриппа типов А и В.

Актуальность проблемы. Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) относятся к распространенным болезням, которые на протяжении многих лет по числу случаев превосходят все другие инфекционные заболевания, вместе взятые. В течение жизни мы проводим от 1 до 2 лет в качестве больных простудными заболева-

ниями. По данным ВОЗ, ежегодно ОРВИ болеет каждый третий житель планеты [1].

Грипп – это острая инфекция, которая отличается высокой контагиозностью и ежегодно является причиной высокой заболеваемости и смертности. Известные с XVI века периодические пандемии заболевания уносили жизни миллионов людей во всем мире. В XX веке произошли три пандемии гриппа: в 1918, 1957 и 1968 гг., а также одна глобальная эпидемия, близкая к пандемии, в 1977г. Начиная с 1997 г., перед человечеством возникла реальная угроза новой пандемии [2,3]. Гриппу подвержены все возрастные группы населения [4, 5, 6]. Дети болеют гриппом в 4,6 раза чаще, чем взрослые.

Во время эпидемий болезнь может поражать 10-20% всего населения и до 40-60% пожилых людей [7]. Грипп и его осложнения занимают первое место в структуре смертности от инфекционных и паразитарных заболеваний [8,9]. Гриппу и другим ОРВИ принадлежит лидирующая роль в медицинских, социальных и экономических последствиях для общества.

Ежегодно в мире число случаев тяжелой формы заболевания гриппом может достигать до 3-5 миллионов, а количество летальных исходов составлять 250-500 тыс. [7]. Непосредственной причиной смерти обычно является развитие на фоне вирусной респираторной инфекции тяжелых осложнений, таких как пневмонии, бронхиты, синуситы, отиты, энцефалопатия, бронхиальная астма. В 10–15% случаев грипп осложняется развитием пневмонии, в 8–12% – поражением ЛОР-органов, в 2–3% – миокардитом.

Во время эпидемий гриппа смертность от соматических (неинфекционных) заболеваний составляет 30 случаев на 1 млн населения. Причем, около 50% избыточной смертности приходится на сердечно-сосудистые заболевания и 15–20% – на болезни легких и злокачественные новообразования [10]. Особое место среди осложнений занимает так называемый синдром поствирусной астении (СПА), который может развиваться у 65% больных в течение 1 мес. от начала инфекции. СПА отличается пестрой клинической картиной,

ведущими симптомами которой являются усталость, эмоциональные нарушения и различные психические расстройства.

Грипп – это проблема, как каждого отдельного пациента, так и общества в целом.

Симптомы гриппа были описаны более 2000 лет назад. Однако, несмотря на усилия врачей, микробиологов, иммунологов, заболеваемость и смертность от гриппа и его осложнений остаются высокими [3].

Этиология. Вирус гриппа был открыт в 1933 г. За этот период детально изучены строение и репродукция этого вируса, закономерность его изменчивости. Вирус гриппа представляет собой РНК-содержащий вирус и относится к семейству ортомиксовирусов. Выделяют три серологических типа вируса: А, В, С. Грипп типов А и В вызывает у людей эпидемии, а С – очаговую заболеваемость [3]. Капсид вируса содержит два основных антигенных белка: гемагглютинин и нейраминидазу. Наиболее изучены 16 различных подтипов гемагглютинина (H1-H16) и 9 различных подтипов нейраминидазы (N1-N9) вируса гриппа А. Среди людей пока установлена циркуляция вирусов с гемагглютинином 1-5 и нейраминидазами 1-2 [11].

Гемагглютинин выполняет функцию связывания с рецепторами на поверхности клетки, содержащими сиаловую кислоту. Это необходимо для слияния оболочки вируса с клеточной мембраной [12]. Нейраминидаза обеспечивает выход вновь образованных вирионов из клетки, способствует проникновению вируса в дыхательные пути и облегчает доступ к слизистой оболочке за счет разложения сиаловых кислот, присутствующих в муцине [13].

Каждое изменение антигенной структуры поверхностных гликопротеинов в результате мутаций вируса приводит к возникновению новых пандемий и эпидемий и является основной причиной непредсказуемости и неуправляемости эпидемий [14]. Распространение в странах Азии эпизоотий, обусловленных вирусом H5N1 («птичий грипп»), случаи заражения людей, тяжелое течение болезни с высокой летальностью могут свидетельствовать о

том, что существует реальная опасность возникновения вирусов-реасортантов с полной заменой гемагглютинина и нейраминидазы – и мир может оказаться на пороге новой пандемии гриппа [15].

Только вирус типа А содержит еще один белок – M_2 , который, являясь ионным каналом, контролирует рН эндосомы и обеспечивает выделение рибонуклеопротеинов в цитоплазму клетки. Для эффективной репликации вируса гриппа типа А необходима активность всех указанных ферментов [16].

Передача инфекции происходит при вдыхании микрокапель секрета дыхательных путей, содержащих вирус гриппа (при кашле, насморке, чихании). Цикл репликации длится 4-6 ч. Выделение вируса из дыхательных путей инфицированного человека начинается за 1-2 дня до появления симптомов и прекращается через 5-7 дней после исчезновения клинических проявлений заболевания. Высокая вирулентность, короткий инкубационный период, массивное выделение вируса с назофарингеальным секретом способствуют быстрому распространению вируса гриппа, особенно в группах тесно контактирующих людей.

Клинические проявления гриппозной инфекции довольно разнообразны – от бессимптомного течения до развития первичной пневмонии и полиорганных осложнений. Это определяется возрастом, иммунным статусом, сопутствующей патологией, беременностью [3, 17].

Инкубационный период продолжается 1-4 дня, в среднем – 2 дня [18]. При гриппе А/Н5N1 он может увеличиваться до 8 дней [19]. Важно помнить, что пациенты могут быть заразны для окружающих за 1 день до появления клинических симптомов и до 5-го дня после их исчезновения. Характерно острое начало с появлением таких симптомов как лихорадка, головная боль, озноб, суставная и мышечная боль, отсутствие аппетита, першение в горле, непродуктивный кашель, насморк со слизистыми выделениями. Лихорадка до 38-40°C – наиболее частый системный симптом – может длиться от 1 до 5 дней. Исчезновение симптомов заболевания на-

ступает обычно через 3-5 дней, однако слабость, кашель могут сохраняться до 2 недель после нормализации температуры. Особенностью гриппа А/Н5N1 является наличие в начале заболевания диареи, рвоты, болей в животе, кровотечений из носа и/или десен, причем, иногда даже без катаральных проявлений.

У детей на фоне лихорадки могут быть судороги, у каждого второго ребенка в возрасте до 4 лет отмечается повышенная сонливость. Часто (у 40% детей) имеют место тошнота, рвота, боли в животе, диарея.

У лиц пожилого возраста при гриппе чаще, чем у молодых, поражаются нижние отделы системы органов дыхания. Именно поэтому отмечается выделение мокроты, свистящие хрипы, боли в грудной клетке. [19]

Этиотропная терапия. К настоящему времени разработана и ежегодно осуществляется последовательная система мероприятий по борьбе с гриппом и другими ОРВИ, включающая профилактические прививки, противоэпидемические меры в очагах инфекции, экстренную профилактику и раннюю терапию сезонных подъемов заболеваемости, помощь на дому, госпитализацию по клиническим показаниям и т.п. Арсенал средств, используемых при гриппе, весьма разнообразен и охватывает практически все возможные способы влияния на инфекционный процесс. Он включает противовирусные химиопрепараты этиотропного действия, а также средства для иммунокорригирующей, патогенетической и симптоматической терапии. Вместе с тем, сегодня все названные средства не способны обеспечить радикальный эффект, и грипп продолжает оставаться мало контролируемой инфекцией.

Среди средств, применяемых при гриппе, приоритет принадлежит этиотропным лекарственным средствам, действие которых направлено непосредственно на возбудителя инфекции. Применение химиопрепаратов для профилактики и лечения является общепризнанным мировым стандартом. Многолетние клинические исследования достоверно выявили их высокую

лечебно-профилактическую значимость [20,21,22].

Принцип создания современных противовирусных препаратов основан на достижении высочайшей селективности, когда препарат химически точно конструируется в соответствии с доменом вирусного белка. Высокой селективности можно добиться, когда противовирусный препарат направлен на конкретный этап репликации вируса [23].

Противогриппозные химиотерапевтические лекарственные средства представлены двумя основными группами препаратов: блокаторы M_2 -каналов (амантадин, римантадин) и ингибиторами нейраминидазы (занамивир, осельтамивир).

Противовирусные средства первого поколения для лечения гриппа были разработаны в России. Это производные адамантана – амантадин и римантадин. Специально для лечения и профилактики гриппа у детей создан препарат Альгирем (римантадин) в сиропе со специальным матричным носителем, усиливающим противовирусное и противовоспалительное действие римантадина и снижающим его токсичность [24]. Механизм их действия заключается в том, что они подавляют белок M_2 , выполняющий функцию ионного канала в составе вируса гриппа, и ингибируют проникновение вирусной РНК в ядро. Эти лекарственные средства имеют узкий спектр действия – активны только в отношении вируса гриппа типа А (вирус гриппа В не содержит белок M_2).

Римантадин эффективен при раннем его применении и как профилактическое средство в очаге инфекции – индекс защищенности 80% [25].

Назначают для лечения в 1-й день по 100 мг 3 раза в сутки, во 2-й и 3-й день – по 100 мг 2 раза, в 4-й день – 100 мг 1 раз. Для профилактики – 50 мг 1 раз в сутки в течение 7-10 дней [26].

Применение выше указанных препаратов у ряда пациентов ограничено. Так, при нарушении функции почек рекомендуется уменьшение дозы амантадина при снижении клиренса креатинина < 50 мл/мин, а римантадина – < 10 мл/мин [27,28].

При тяжелых нарушениях функции печени дозу римантадина следует уменьшить до 100 мг в сутки [27,28].

С осторожностью следует применять лекарственные средства при наличии судорожного синдрома в анамнезе [29,30].

При применении лекарственных средств данной группы отмечен ряд нежелательных эффектов. Среди них в первую очередь следует подчеркнуть, что могут появиться изменения со стороны центральной нервной системы – головокружение, рассеянность, бессонница, причем, чаще при использовании амантадина, а также – тошнота, снижение аппетита [20, 31]. У пожилых пациентов, при назначении препарата в дозе более 200 мг/сутки, наличии сопутствующей патологии (нарушение функции почек, психические нарушения) могут возникнуть бред, галлюцинации, судороги [32].

В ряде случаев ограничивает применение блокаторов M_2 каналов их взаимодействие с другими лекарственными средствами. Так, назначение амантадина с антигистаминными или антихолинергическими средствами может увеличить риск нежелательных явлений со стороны нервной системы; применение римантадина с кофеином может привести к усилению возбуждения, а при использовании с ацетилсалициловой кислотой и парацетамолом – уменьшается их максимальная концентрация [33].

При применении амантадина и римантадина в течение 5-7 дней у 1/3 пациентов развивается резистентность вируса гриппа к проводимой терапии. Среди 120 штаммов гриппа H3N2 (тип А), протестированных с 01.10.2005 по 14.01.2006, резистентными оказались 109 (91%) [34,35]. Мутации, необходимые для развития устойчивости, не нарушают функцию ионного канала M_2 [36]. Вирус гриппа А/H5N1 – полностью резистентен к амантадину и римантадину. Выше указанные факторы ограничивают применение этих лекарственных средств, несмотря на их доступную цену.

Препараты второго, нового класса – ингибиторы нейраминидазы (Занамивир и Осельтамивир) – высокоэффективны при

лечении гриппа, вызванного как вирусом гриппа А, так и В [20,22,37].

Занамивир - первое лекарственное средство этой группы. Необходимый позитивный результат достигался только при топическом введении (интраназальном и ингаляционном), и это ограничивало применение занамивира у детей и пожилых людей [38,39,40,41]. В России и в Республике Беларусь занамивир не зарегистрирован.

Осельтамивир является предшественником активного метаболита осельтамивира карбоксилата, механизм действия которого связан с мощным избирательным ингибированием всех подтипов нейраминидазы вируса гриппа [42]. При ингибировании данного фермента остаются интактными терминальные остатки сиаловой кислоты на поверхности клетки и на оболочке вирусной частицы. Гемагглютинин вируса связывается с сиаловой кислотой, что приводит к образованию вирусных агрегатов на поверхности клетки, в результате чего уменьшается высвобождение вирусных частиц и дальнейшее инфицирование эпителиальных клеток. Таким образом, ограничивается распространение инфекции в организме. Препарат зарегистрирован в 80 странах мирах, в том числе на территории России и Белоруссии, под торговым наименованием «Тамифлю».

Осельтамивир может применяться для лечения гриппа типа А и В у взрослых и детей в возрасте старше 1 года и профилактики гриппа у взрослых и детей старше 12 лет, находящихся в группах повышенного риска инфицирования вирусом. Для лечения гриппа доза для взрослых составляет 75 мг два раза в сутки, детям предназначен препарат в форме суспензии. Дозу рассчитывают в зависимости от массы тела ребенка. Курс лечения составляет 5 дней.

Эффективность осельтамивира в лечении гриппа подтверждена результатами клинических исследований, как у взрослых, так и у детей [20,43,44].

Назначение лекарственного средства в ранние сроки (до 2 дней от начала заболевания) уменьшает по сравнению с плацебо продолжительность инфекции на 1-2 дня в случае умеренных и тяжелых

проявлений гриппа, снижает частоту развития таких осложнений гриппа, как пневмония, бронхит [45]; на 67% снижает риск развития вторичных осложнений. У детей выздоровление наступало на 36 часов раньше, чем в контрольной группе, на 44% снижалась частота бактериальных осложнений.

Для профилактики гриппа из этой группы ЛС применяется только осельтамивир. Эффективность при постконтактной профилактике составляет 89% [46,47]. После контакта с инфицированным лицом осельтамивир, следует принимать в течение не менее 7 дней, а в период сезонного подъема заболеваемости – до 6 недель.

У пациентов с нарушением функции почек может наблюдаться увеличение концентрации препарата в сыворотке и поэтому рекомендуется уменьшение дозы осельтамивира до 75 мг в сутки при снижении клиренса креатинина <30 мл/мин. При хронической почечной недостаточности (постоянный гемодиализ, хронический перитонеальный диализ, клиренс креатинина ≤ 10 мл/мин) использование лекарственного средства противопоказано.

Не требуется коррекции дозы при лечении и профилактике гриппа у пациентов с поражением печени, а также у лиц пожилого и старческого возраста.

Из побочных эффектов осельтамивира чаще встречаются тошнота и рвота [20,48,49].

Выраженность симптомов может быть уменьшена, если препарат принимают с едой. Другие нежелательные явления, возникающие с частотой $> 1\%$ при приеме осельтамивира по 75 мг 2 раза в сутки, включают диарею, бронхит, боли в животе, системное и несистемное головокружение, головную боль, кашель, нарушения сна, слабость.

Если говорить о взаимодействии осельтамивира с другими лекарственными средствами, то следует подчеркнуть, что этот вопрос в настоящее время не достаточно изучен. Однако, учитывая, что ЛС имеет низкую степень связывания с белками (около 3%); ни осельтамивир фосфат ни его активный метаболит не являются субстратами или ингибиторами изофер-

ментов системы цитохрома P450, можно полагать, что отсутствуют взаимодействия на этапах связывания с белками и метаболизма в системе цитохрома P450.

Установлено, что совместное назначение осельтамивира и пробенецида приводит к уменьшению клиренса осельтамивира карбоксилата почти на 50% и к двукратному увеличению его уровня в плазме крови [48,50].

Следует подчеркнуть, что резистентность вируса гриппа к ингибиторам нейраминидазы не составляет проблемы [51,52]. Мутации, необходимые для развития устойчивости к ингибиторам нейраминидазы, происходят в трудно доступном активном участке молекулы этого фермента. Защищенность активного участка молекулы нейраминидазы обуславливает активность ингибиторов этого фермента в отношении всех подтипов вирусов [23].

В настоящее время недостаточно данных по применению осельтамивира у беременных, поэтому во время беременности и лактации его назначают только в том случае, если возможные преимущества от его применения превышают потенциальный риск для плода или грудного ребенка.

Сегодня пациентам с «птичьим гриппом» (H5N1) требуется назначение ингибиторов нейраминидазы в максимально ранние сроки [53].

Решающее значение для профилактики гриппа имеет вакцинация при которых защитный эффект достигается у 80-90% привитых детей [55]. Вакцинация лиц пожилого возраста снижает заболеваемость на 60%, а летальность от гриппа и его осложнений – на 70-90% [56]. Однако, искусственная иммунизация при гриппозной инфекции не всегда обеспечивает достаточную защиту от гриппа в связи с высокой изменчивостью вирусных частиц, а также непродолжительным во времени иммунитетом [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение гриппа остается одной из актуальных проблем. Медико-социальное значение этой патологии определяется высокой заболеваемостью, тяжестью ослож-

нений, ростом летальности в период гриппозной эпидемии. В 2003-2004гг в странах Юго-Восточной Азии среди людей стали регистрироваться вспышки гриппа, вызванного вирусом гриппа А (H5N1), характеризующиеся крайне тяжелым течением и летальностью до 75%. Вирус гриппа А (H5N1) представляет реальную угрозу обществу, так как установлена его потенциальная способность реассортации со штаммами человеческого гриппа, что может привести к возникновению пандемического вируса гриппа [54].

Решающее значение для профилактики гриппа имеет вакцинация при которых защитный эффект достигается у 80-90% привитых детей [55]. Вакцинация лиц пожилого возраста снижает заболеваемость на 60%, а летальность от гриппа и его осложнений на 70-90%. [56] Однако, искусственная иммунизация при гриппозной инфекции не всегда обеспечивает достаточную защиту от гриппа в связи с высокой изменчивостью вирусных частиц, а также непродолжительным во времени иммунитетом [57] Для профилактики гриппа и ОРВИ в предэпидемический период рекомендуется проведение комплекса санитарно-оздоровительных мероприятий, специфической профилактики (вакцинация против гриппа) и использование многочисленных средств, повышающих неспецифическую резистентность организма.

Во время эпидемического периода или сезонного подъема заболеваемости следует использовать лекарственные средства, обладающие широким спектром активности и предназначенные для экстренной профилактики, в первую очередь этиотропные лекарственные средства.

В настоящее время специалисты имеют в своем арсенале лекарственные средства, эффективность и безопасность которых доказана многочисленными исследованиями, и которые с успехом могут использоваться как для лечения, так и для профилактики гриппа.

SAMMURY

M.M.Sachek

The pandemics of influenza have been long known and may result in high morbidity and mortality. Amantadine and rimantadine are active against influenza A viruses; however, their use limits a rapidly developing resistance. Neuraminidase inhibitors are effective in treating and preventing influenza A (including A/H5N1) and B.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ершов Ф.И. Антивирусные препараты: Справочник. – М.: Медицина – 1998. – 65 с.
2. Селькова Е.П., Шугурова И.М. Грипп: угроза пандемии. Этиотропные препараты// Трудный пациент. - №10-11, Том 3. - 2005. – С.3-7.
3. Nicholson K.G. Managing Influenza in primary Care. – Blackwell Science. – 199 – 106 p.
4. Monto A.S., Kioumeh F. The Tecumseh study of respiratory illness. IX. Occurrence of influenza in the community, 1966-1971// Am.J.Epidemiol. – 1975.- N.102. – P.553-563.
5. Glezen W.P., Couch R.B. Interpandemic influenza in the Houston area, 1974-76.// N. Engl. J. Med. – 1978.- N 298. – P.587-592.
6. Glezen W.P., Greenberg S.B., Atmar R.L., Piedra P.A., Couch R.B. Impact of respiratory virus infections on persons with chronic underlying condition// JAMA.- 2000- N.283. – P.499-505.
7. Nguyen-Van-Tam J. S. Эпидемиология гриппа. – В кн.: Руководство по гриппу. Oxford, UK: Blackwell Science Ltd, - 1998. - P.181-206.
8. Neuzil K.M., Reed G.W., Mitchel E.F., Griffin M.R. Influenza-associated morbidity and mortality in young and middle-aged women.// JAMA.-1999.- 281 – p.901-907.
9. Barker W.H., Mulloly J.P. Pneumonia and influenza deaths during epidemics: implications for prevention.// Arch. Intern. Med. – 1982.- N.142. – P.85-89.
10. Исаков В.А. Тяжелые формы гриппа (клиника и система этапного лечения).: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. СПб., - 1996. – 46 с.
11. Колобухина Л.В., Тарасова Г.Д. Многоликая простуда. – М.: МЦФЭР, 2005.- 144 с.
12. Wiley, D.C. , Skehel, J.J. The structure and function of the hemagglutinin membrane glycoprotein of influenza virus// Annual Review of Biochemistry. – 1987. – N. 56. – P.365-394.
13. Ohuchi M, Asaoka N, Sakai T, Ohuchi R. Roles of neuraminidase in the initial stage of influenza virus infection. // Microbes Infect. – 2006. – N. 8(5). – P. 287-293.
14. Bush R.M., Bender C.A., Subbarao K., Cox N.J, Fitch W.M.. Predicting the evolution of human influenza A.//Science. – 1999. – N. 286.- P. 1921-1925.
15. Львов Д.К. Новые и вновь возникающие вирусные инфекции// Вопросы вирусологии.- 2000.- №4. – С.4-7.
16. Lamb, R.A., Krug, R.M. Orthomyxoviridae: the viruses and their replication./ In Fields Virology, 4th edn. / Knipe, D.M., Howley, P.M.Eds.- 2001.- P.1487-1531.
17. Cate T.R. Clinical manifestations and consequences of influenza. Am. J. Med. – 1987.-N.82. - P.15-19.
18. Cox N.J., Subbarao K. Influenza// Lancet.- 1999.- N.354. - P.177-182.
19. Синопальников А.И., Белоцерковская Ю.Г. Диагностика, профилактика и лечение гриппа// Клиницист. – 2006. - №1. – С.23-33.
20. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review// Lancet. – 2006. – N.367 (9507). – P. 303-313.
21. Townsend KA, Eiland LS. Combating influenza with antiviral therapy in the pediatric population// Pharmacotherapy. 2006. - N.26(1). – P.95-103.
22. Sander B, Gylmark M, Hayden FG, Morris J, Mueller E, Bergemann R. Influenza treatment with neuraminidase inhibitors: cost-effectiveness and cost-utility in healthy adults in the United Kingdom// Eur J Health Econ. – 2005. – N.6 (3). – P. 244-452.

23. Селькова Е.П., Шугурова И.М. Грипп: угроза пандемии. Этиотропные препараты. // Трудный пациент. - №10-11, Том 3, - 2005. - С. 3-7.
24. Регистр лекарственных средств России. РЛС. Энциклопедия лекарств. - 14-й вып./Гл.ред. Г.Л.Вышковский. - М.: РЛС.- 2006, 2005. - С. 70
25. Смагулова Е.Г. Изучение терапевтической и профилактической эффективности ремантадина при гриппе в неместных очагах. Автореф. ... к.м.н. - Москва, -1979г. - 25с.
26. Колобухина Л.В. Лечение и профилактика гриппа// РМЖ. -2004. - Том 12., № 17. - <http://www.rmj.ru/main.htm/rmj/t12/n17>.
27. Soung L.S., Ing T.S., Daugirdas J.T. Wu M.J, Gandhi V.C, Ivanovich P.T, Hano J.E, Viol G.W.. Amantadine hydrochloride pharmacokinetics in hemodialysis patients//Ann. Intern. Med. - 1980.- N.93 (Part I). - P. 46-49.
28. Capparelli E.V, Stevens R.C, Chow M.S, Izard M, Wills R.J. Rimantadine pharmacokinetics in healthy subjects and patients with end-stage renal failure// Clin. Pharmacol. Ther. - 1988.- N.43.- P. 536-541.
29. Atkinson W.L., Arden N.H., Patriarca P.A. Leslie N, Lui K.J, Gohd R.Amantadine prophylaxis during an institutional outbreak of type A (H1N1) influenza// Arch. Intern. Med. - 1986.- N.146. - 1751-1756.
30. Soo W. Adverse effects of rimantadine: summary from clinical trial// J.Respir. Dis. - 1989.- N10. - P.26-31.
31. Dolin R., Reichman R.C., Madore H.P., Maynard R, Linton P.N, Webber-Jones J.. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection// N. Engl. J. Med. - 1982.- N.307- P.580-584.
32. Guay D.R.P. Amantadine and rimantadine prophylaxis of influenza A in nursing homes: a tolerability perspective// Drug Aging. - 1994. N.5. - P. 8-19.
33. Взаимодействие лекарств/ Под ред. Ю.Ф. Крылова, Г.Л. Вышковского. - М.: РЛС-ПАТЕНТ, 2005. - 240 с.
34. Barclay L. Amantadine and rimantadine should not be used for influenza this season// MMWR Dispatch. - 2006.- N. 55. - P.1-2.
35. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). High levels of adamantane resistance among influenza A (H3N2) viruses and interim guidelines for use of antiviral agents--United States, 2005-06 influenza season// MMWR Morb Mortal Wkly Rep. - 2006.- N.55(2). - P. 44 - 46.
36. Scholtissek C, Quack G, Klenk H.D, Webster R.G. How to overcome resistance of influenza A viruses against adamantane derivatives// Antiviral Research. - 1998. - N.37. - P. 83-95.
37. Alymova I.V., Taylor G., Portner A. Neuraminidase inhibitors as antiviral agents. // Curr. Drug. Targets. Infect. Disord. - 2005. - N.5 (4). - P. 401-409.
38. Ambrozaitis A, Gravenstein S, van Essen GA, Rubinstein E, Balciuniene L, Stikleryte A, Crawford C, Elliott M, Shult P. Inhaled Zanamivir Versus Placebo for the Prevention of Influenza Outbreaks in an Unvaccinated Long-term Care Population// J. Am. Med. Dir. Assoc. - 2005. - N.6(6). - P. 367-374.
39. Gravenstein S, Drinka P, Osterweil D, Schilling M, Krause P, Elliott M, Shult P, Ambrozaitis A, Kandel R, Binder E, Hammond J, McElhaney J, Flack N, Daly J, Keene O. Inhaled Zanamivir Versus Rimantadine for the Control of Influenza in a Highly Vaccinated Long-term Care Population// J. Am. Med. Dir. Assoc. - 2005. - N.6 (6). - P. 359-366.
40. Colman PM. Zanamivir: an influenza virus neuraminidase inhibitor// Expert. Rev. Anti. Infect. Ther. - 2005. - N.3(2). - P. 191-199.
41. Hayden F.G, Osterhaus A.D, Treanor J.J, Fleming D.M, Aoki F.Y, Nicholson K.G, Bohnen A.M, Hirst H.M, Keene O, Wightman K. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenzavirus infections// N. Engl. J. Med. - 1997.- N.337. - P. 874-880.
42. Mendel, D.B., Webster, R.G., Roberts, N.A. Inhibition of avian influenza neuraminidases by GS4071 [ro 64-0802] in vitro. Roche Research Report W-143039. - 2 February, 1999.

43. Кладова О.В., Погодина Т.Ф., Учайкин В.Ф.. Опыт применения осельтамивира (тамифлю) при гриппе и ОРВИ у детей// Лечащий врач .- 2006 – №1. – www.lvrach.ru.
44. Whitley R.J, Hayden F.G, Reisinger K.S, Young N, Dutkowski R, Ipe D, Mills R.G, Ward P.. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001.- N.20.- P. 127-133.
45. Treanor J.J, Hayden F.G, Vrooman P.S, Barbarash R, Bettis R, Riff D, Singh S, Kinnersley N, Ward P, Mills R.G. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: a randomized controlled trial. *US Oral Neuraminidase Study Group// JAMA.*- 2000. – N.283. – P. 1016-1024.
46. Welliver R, Monto A.S, Carewicz O, Schattman E, Hassman M, Hedrick J, Jackson H.C, Huson L, Ward P, Oxford J.S.Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial//*JAMA.* – 2001.- N.285. (6). - P. 748-754.
47. Hayden F.G, Atmar R.L, Schilling M, Johnson C, Poretz D, Paar D, Huson L, Ward P, Mills R.G. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza// *N. Engl. J. Med.* – 1999.- N.34. – P. 1337-1338.
48. Roche laboratories, Inc. Tamiflu TM (oseltamivir phosphate) capsules [package insert]. Nutley, N.J.: Roche laboratories Inc., 1999.
49. Jones M, Del Mar C. Safety of neuraminidase inhibitors for influenza// *Expert Opin. Drug Saf.* – 2006.- N.5(5). – P. 603-608.
50. He G., Massarella J., Aitken M. et al The pharmacokinetics and safety of the oral neuraminidase inhibitor Ro 64-0796/GS4104 when administered concurrently with cimetidine or probenecid in healthy subjects [Abstract P17]. *J. Antimicrob. Chemother.* – 1999. – N.44 (suppl.A). – P.44.
51. Monto A.S, McKimm-Breschkin J.L, Macken C, Hampson A.W, Hay A, Klimov A, Tashiro M, Webster R.G, Aymard M, Hayden F.G, Zambon M. Detection of influenza viruses resistant to neuraminidase inhibitors in global surveillance during the first 3 years of their use// *Antimicrob. Agents. Chemother.* – 2006. - N.50(7). – P.2395 - 2402.
52. McKimm-Breschkin J.L. Management of influenza virus infections with neuraminidase inhibitors: detection, incidence, and implications of drug resistance// *Treat. Respir. Med.* – 2005. – N.4 (2). – P. 107-116.
53. WHO. Antivirals drugs: their role during pandemic. http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/antivirals2005113/en/index.html
54. Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Грипп птиц – глобальная проблема// *РЭТ-инфо.* – 2004. - №3. – С. 39-42.
55. Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Вопросы организации профилактики инфекционных заболеваний у детей// *РЭТ-инфо.* – 2004. - №4. – С. 10-14.
56. Беляев А.Л., Слепушкин А.Н. Современное состояние проблем гриппа и острых респираторных заболеваний (ОРЗ)// *РЭТ-инфо.* – 2004. - №4. – С. 29-33.
57. Петров В.А., Бобров М.В., Медведева Т.О. Современные аспекты профилактики острых респираторных инфекций у детей// *МЕДЛАЙН экспресс.* – 2005. №3(179). – С.16-18.

Поступила 11.09.2006 г.
